

Elsa Fonseca · Paula Soares · Simone Rossi · Manuel Sobrinho-Simões · Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto (IPATIMUP) Medical Faculty, Hospital de S. João, Porto, Portugal

Prognosefaktoren bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen*

Zusammenfassung

Der Einfluß etablierter und noch nicht abschließend beurteilbarer Parameter auf die Prognose von Follikelzellkarzinomen der Schilddrüse wird dargestellt. Das Spektrum der in dieser umfangreichen Literaturanalyse enthaltenen pathologischen und biologischen Faktoren reicht von klassischen Prognosemerkmalen wie Alter, Geschlecht und Tumorstadium bis hin zur Mutation bzw. Aktivierung oder Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen, Metastasierungs-assoziierten Genen und Adhäsionsmolekülen.

Schlüsselwörter

Schilddrüse · Karzinome · Prognose · Pathologie · Histologie

Die Follikelzellkarzinome der Schilddrüse können hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens in 2 große differente Gruppen eingeteilt werden [33, 48, 51, 58, 78, 140]. Eine von diesen entspricht den differenzierten, d.h. papillären und follikulären Karzinomen, die mehrheitlich auch bei Vorliegen von Metastasen eine gute Prognose besitzen. Hiervon betroffene Patienten zeigen eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 90% [103]. Auf der anderen Seite des Spektrums stehen die seltenen undifferenzierten (anaplastischen) Karzinome, die vermutlich häufig durch Dedifferenzierung papillärer oder follikulärer Karzinome entstehen und einen rasch letalen Verlauf aufweisen [58, 78, 105]. Häufiger als das anaplastische Karzinom ist die (noch) kontroverse und heterogene Gruppe der sog. schlecht differenzierten Karzinome („poorly differentiated carcinomas“), die hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs eine Mittelstellung zwischen differenzierten und undifferenzierten Karzinomen einnehmen [105, 127, 128].

Umfangreiche Studien wurden durchgeführt im Bestreben, Parameter zu ermitteln, die als Prognosefaktoren des Schilddrüsenkarzinoms und damit bei der Auswahl der am besten geeigneten Therapieverfahren dienen könnten [2–5, 13, 24, 25, 28, 50, 53, 56, 57, 62, 69, 79, 81, 89–91, 111, 117, 119, 120, 136, 137, 139]. Die Bewertung derartiger Prognosefaktoren ist vornehmlich bedeutsam bei differenzierten Karzinomen, da gerade hier die Erfassung potentiell aggressiver Tumoren einen hohen Stellenwert besitzt. In dieser Übersicht werden der-

artige Parameter in 2 Gruppen zusammengefaßt. Die erste Gruppe umfaßt unter der Überschrift *Pathologische Faktoren* klassische pathologisch-anatomische Merkmale der Schilddrüsenkarzinome wie auch einige morphologische Varianten des papillären Karzinoms, die mit dem Erkrankungsverlauf assoziiert sein könnten. Die zweite Gruppe nennt unter der Überschrift *Biologische Faktoren* u.a. solche Merkmale wie den DNA-Gehalt, Proliferationsmarker, Onkogene, Wachstumsfaktoren, Blutgruppenantigene, Zytoskelettfilamente, Adhäsionsmoleküle. Dabei werden kurz auch einige Faktoren erwähnt, die wie Komponenten der extrazellulären Matrix, proteolytische Enzyme und lymphozytäre Infiltrate offenbar die Interaktion zwischen Tumorzellen und ihrer Umgebung widerspiegeln. Trotz ihrer unterschiedlichen Metastasenwege (Lymph- bzw. Blutgefäße) ist die Prognose der papillären und follikulären Karzinome üblicherweise mit denselben Faktoren assoziiert, weshalb beide Entitäten in dieser Übersicht als eine Gruppe betrachtet werden. Nur selten bzw. im Bedarfsfall werden diese beiden Entitäten separat diskutiert.

* Übersetzung: S. Schröder (Hamburg) und J. Rüschhoff (Regensburg)

Dr. E. Fonseca
IPATIMUP, Medical Faculty, Hospital de S. João,
P-4200 Porto, Portugal

E. Fonseca · P. Soares · S. Rossi ·
M. Sobrinho-Simões

Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas

Summary

This review aims at describing the influence of established and not yet sufficiently characterized parameters on the prognosis of thyroid follicle cell carcinomas. The analysis of literature data covers a broad spectrum of pathologic and biologic factors from classical prognostic features like age, gender and tumor stage to mutation, activation or, where applicable, inactivation of tumor suppressor genes, metastasis-related genes and adhesion molecules.

Key words

Thyroid · Carcinoma · Prognosis · Pathology · Histology

Übersicht

Pathologische Faktoren

Lebensalter

Generelle Einigkeit besteht hinsichtlich des ungünstigen Einflusses eines höheren Lebensalters bei Diagnosestellung auf den Erkrankungsverlauf von Schilddrüsenkarzinomen [4, 5, 24, 25, 28, 50, 56, 57, 81, 89, 91, 111, 117, 119, 137]. Sowohl die Überlebensrate wie auch die Rate rezidivfreien Überlebens wird durch das Alter bestimmt. Das Schwellenalter variiert zwischen verschiedenen Studien, liegt jedoch mehrheitlich bei 40 bis 45 Jahren für Männer und bei 45 bis 50 Jahren bei Frauen. Der Einfluß des Alters kann nicht vollständig von morphologischen Charakteristika der Karzinome getrennt werden, da bei älteren Patienten bevorzugt aggressivere Varianten vorkommen. Schilddrüsenkarzinome bei Kindern zeigen trotz hohen Differenzierungsgrads häufig eine hohe Metastasenrate [95, 138]. Im Gegensatz zu differenzierten Karzinomen bei alten Patienten sprechen sie bei Kindern eher gut auf eine Radiojodtherapie an. Das Alter des Patienten wird in jedem prognostischen System als Hauptfaktor geführt [3, 24, 25, 56, 57, 134].

Geschlecht

Das männliche Geschlecht scheint den Erkrankungsverlauf negativ zu beeinflussen. Es erhöht die Wahrscheinlichkeit von Tumorrezidiven und reduziert unabhängig von anderen Faktoren die Überlebensrate. Die mögliche Rolle von Geschlechtshormonen auf den Erkrankungsverlauf von Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen ist jedoch bislang nicht gesichert [23, 35, 92].

Tumorgroße

Ein großer Tumordurchmesser ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der Entwicklung eines lokal rezidivierenden oder metastatischen Krankheitsverlaufs und damit mit einem erhöhten Letalitätsrisiko verbunden. In statistischen Erhebungen werden zumeist 3 cm als Schwellengröße angegeben [2, 4, 5, 111, 117]. Nach den Befunden von MacConahey u. Hay [81] sollen jedoch 4 cm als Schwelle besser geeignet sein. Hay [56] beschrieb eine tumorbedingte

Letalität von 6% bzw. 16% für Karzinome der Größenklasse 2 bis 3,9 cm bzw. 4 bis 6,9 cm im Gegensatz zur 50%igen Mortalität bei Tumoren mit einem Durchmesser von 7 cm oder mehr. Mikrokarzinome, d.h. papilläre Karzinome mit einem Durchmesser von 1 cm oder weniger, liegen auf der anderen Seite des Spektrums. Etwa zwei Drittel derartiger Tumoren geben Anlaß zu regionären Lymphknotenmetastasen [28]. Trotz ihrer Metastasierungsfähigkeit sind papilläre Mikrokarzinome aber mit einer exzellenten Prognose assoziiert [2–5, 13, 24, 25, 28, 50, 56, 57, 81, 89–91, 117, 119, 120] und unterstreichen damit die gegenüber der lymphangischen Tumorausbreitung wichtigere Rolle der Tumorgroße für die Prädiktion des Erkrankungsverlaufs.

Extrathyroidale Ausdehnung

Das Vorliegen neoplastischen Gewebes jenseits der Organkapsel – ob mit oder ohne Invasion von Nachbarstrukturen – signalisiert aggressives biologisches Verhalten. Dieses ist verbunden mit einer hohen Rate lokaler Rezidive unter Einbeziehung lebenswichtiger Nachbarstrukturen und, weniger häufig, mit erhöhter Rate von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Carcangiu et al. [28] fanden – bedingt durch die Entwicklung unkontrollierbarer lokaler Rezidive im Halsbereich – eine 6fache Zunahme an Todesfällen bei Patienten mit extrathyroidaler Tumorausbreitung. Organkapselüberschreitendes Tumorstadium wird zumeist als der ungünstigste Prognosefaktor bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen angesehen [2, 4, 5, 25, 28, 56, 57, 81, 111, 119, 120].

Multizentrität

Multiple Tumorherde werden bei papillären Karzinomen häufig beobachtet. Multizentrität scheint Ausdruck einer multifokalen neoplastischen Transformation des Follikelepithels zu sein, kann jedoch – zumindest in einigen Fällen – auch die Folge einer lymphangischen Aussaat eines solitären Primärherds darstellen. Assoziationen zwischen Multizentrität und dem Auftreten regionärer Lymphknotenmetastasen [28, 72] wie auch einer erhöh-

ten Rate von Lungenmetastasen [28] wurden beschrieben.

Morphologische Faktoren

Viele verschiedene morphologische Charakteristika sind auf ihren möglichen Einfluß auf die Aggressivität des Schilddrüsenkarzinoms geprüft worden.

Der *Differenzierungsgrad* zeigt wiederholt, so in den Studien der Mayo Clinic [56, 57, 81, 120] wie auch in der von Akslen [3], einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich der Überlebens-, Rezidiv- und Fernmetastasenrate. Aus 2 Gründen wurden diese Ergebnisse dagegen in anderen Untersuchungen nicht bestätigt. Zum einen ist die Gradierung differenzierter Schilddrüsenkarzinome, darunter insbesondere papillärer Karzinome, schwer durchführbar wegen hoher „Interobserver“ und „Intraobserver“-variabilität. Andererseits entsprechen nahezu alle papillären Karzinome Grad 1- oder Grad 2- und weniger als 1% Grad 3- oder Grad 4-Tumoren [81]. Auch das Zählen von Kernteilungsfiguren ist nicht hilfreich, da die meisten differenzierten Karzinome einen sehr niedrigen *Mitoseindex* besitzen. Mitosen können jedoch bei einigen invasiven papillären Karzinomen einfach aufgefunden werden.

Verschiedene *Wachstums- bzw. Architekturmuster* (kribriform, trabekulär oder solide) papillärer Karzinome haben offenbar keinen bedeutsamen Einfluß auf die Prognose [4, 5, 28, 30]. Unsere Erfahrungen stimmen überein mit Ergebnissen von Carcangiu et al. [28], nach denen die Überlebensrate nicht vom Vorkommen von Tumorherden mit solider Architektur bestimmt wird. Dies steht in Widerspruch zu Daten von Sakamoto et al. [106], welche derartigen papillären Karzinomen ein aggressiveres Verhalten zuschreiben und sie deshalb der Gruppe der schlecht differenzierten Karzinome zurechnen. Wir stimmen mit Sakamoto et al. [106] jedoch darin überein, daß papilläre Karzinome mit solidem Wachstumsmuster spezieller Beachtung bedürfen, da sie mehrheitlich kürzere rezidivfreie Intervalle als die üblichen papillären Karzinome zeigen [77]. Da papilläre Karzinome mit solidem Muster dazu neigen, als relativ große Tumoren bei jungen Patienten aufzu-

treten, erscheint es erforderlich, an Hand multivariater Analysen die prognostische Bedeutung der soliden Komponente per se zu analysieren [48]. Zwei weitere Punkte bedürfen in diesem Zusammenhang der Klärung: die Definition des Schwellenwerts für die Klassifikation eines papillären Karzinoms als „solide“ Variante und die Bewertung des Therapieeffekts der Radiojodgabe bei dieser Form des papillären Karzinoms [48].

Oxyphile (Hürthle-Zell-) und hellzellige Tumoren: Verschiedene Zytodifferenzierungen scheinen keine bedeutende prognostische Rolle zu spielen [32, 103, 104, 130], wenngleich (papilläre und follikuläre) oxyphile Karzinome üblicherweise als aggressiver angesehen werden als Follikelzellkarzinome des üblichen Phänotyps [103, 104, 130]. Ob oxyphile follikuläre und papilläre Karzinome dieselben oder differente Metastasierungswege nehmen, ist wegen der Seltenheit echter papillärer oxyphiler Karzinome noch nicht eindeutig entschieden [58, 78, 103, 104]. Das Vorkommen von *Plattenepithelmetaplasien*, eines sehr häufigen Befunds beim papillären Karzinom, beeinflusst den Erkrankungsverlauf nicht [28]. Dasselbe gilt für den Nachweis von *Psammmokörpern* [28].

Blutgefäßeinbrüche wurden in verschiedenen Serien bei 7 bis 14% der papillären Karzinome beschrieben [4, 28, 50]. Dieses Phänomen zeigte eine Assoziation mit häufigerem Auftreten von Fernmetastasen und letalem Krankheitsverlauf [28, 50]. Der histologische Nachweis von Veneneinbrüchen scheint jedoch nicht zwangsläufig mit der Ausbildung hämatogener Absiedlungen verbunden zu sein. Nach unserer Erfahrung stellt Angioinvasion beim papillären Karzinom keine Seltenheit dar und ist nicht zwingend mit einem aggressiven Verhalten entsprechender Neoplasien assoziiert [28].

Das Auftreten einer *undifferenzierten Komponente* in einem ansonsten gewöhnlich strukturierten papillären oder follikulären Karzinom beinhaltet eine gesteigerte Tendenz zur Invasion von Nachbarstrukturen und zur regional-lymphangischen wie auch distant-hämatogenen metastatischen Ausbreitung [78, 103–105]. Die Prognose ist hier ebenso zurückhaltend zu stellen wie bei undifferenzierten und schlecht dif-

ferenzierten Karzinomen [78, 103–105]. Diese Situation wird üblicherweise angetroffen bei älteren Patienten mit auch anderen Indikatoren einer ungünstigen Tumorprognose wie großem Tumordurchmesser und organüberschreitendem Tumorwachstum [78, 103–105]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß das Vorkommen von soliden Arealen in einem papillären Karzinom nicht mit dem Auftreten von Herden eines schlecht differenzierten Karzinoms gleichgesetzt werden sollte (s. oben).

Neben den vorgenannten morphologischen Charakteristika müssen eine Reihe weiterer histologischer Details auf ihren möglichen Einfluß auf das Tumorverhalten analysiert werden. Die beiden Varianten des follikulären Karzinoms, d.h. das minimal invasive (gekapselte) und das grob invasive Karzinom, sind eher als Stadien denn als morphologische Varianten zu verstehen. Die mit diesen Typen assoziierte Prognose wird bestimmt durch das Ausmaß der Kapselung bzw. der Angioinvasivität. Alle morphologischen Varianten des Schilddrüsenkarzinoms mit prognostischer Bedeutung betreffen das papilläre Karzinom (Übersichten: [30, 49, 78, 80, 103, 104, 127, 129]). Unter den Varianten des papillären Karzinoms ist das *Mikrokarzinom* erwähnenswert wegen seiner – trotz häufiger regionärer Lymphknotenmetastasen – exzellenten Prognose. Morbidität und Mortalität sind hier sehr niedrig einzustufen [48, 56, 57].

Die *gekapselte* und die *zystische Variante* sind ebenfalls mit einem sehr günstigen Verhalten assoziiert [78, 103, 104, 113]. Lymphknotenmetastasen kommen seltener vor als beim üblichen papillären Karzinom, und Fernmetastasen sind extrem selten.

Die Bedeutung der Erkennung der klassischen *follikulären Variante* (die 8 bis 13% der papillären Karzinome ausmacht) beruht wesentlich in der Notwendigkeit, sie vom follikulären Karzinom und follikulären Adenom zu unterscheiden [49]. Die Überlebensrate von Patienten mit dieser Form des papillären Karzinoms ist vergleichbar der vom gewöhnlichen papillären Karzinom, obgleich bei der follikulären Variante häufiger Lungenmetastasen vorkommen sollen [28, 77].

Die *makrofollikuläre Variante* entspricht vermutlich der lokalisierten ge-

kapselten Form der diffus-follikulären Variante [8, 133] (s. unten). Obgleich die Zahl bislang beschriebener Fälle klein ist, scheint diese Variante mit einer exzellenten Prognose verbunden zu sein. Probleme können auftreten in der Differentialdiagnose zu Knotenstrumen und Adenomen [49].

Die *diffus-follikuläre Variante* ist eine seltene Form des papillären Karzinoms mit einem Anteil von 1 bis 2% im eigenen Material [133]. Dieser Typ des Schilddrüsenkarzinoms befällt diffus oder multinodulär einen oder beide Schilddrüsenlappen, täuscht damit eine Struma vor und tritt gewöhnlich bei jungen Patienten auf. Alle Patienten der eigenen Serie entwickelten Lungen- und/oder Skelettmastasen. Damit entspricht diese Variante einem aggressiven, wenngleich potentiell kurablen Typ des papillären Karzinoms. Die Zahl bislang publizierter Fälle ist zu klein, um abschließend über die biologische Wertigkeit dieser Tumorform diskutieren zu können (ausgiebigere Darstellungen: [49] und [129]).

Die 3 bis 4% aller papillären Karzinome ausmachende *diffus-sklerosierende Variante* befällt ebenfalls vornehmlich Kinder, Heranwachsende und junge Erwachsene [27, 121]. Aufgrund des Befalls eines oder beider Schilddrüsenlappen kann sie ebenfalls eine Struma oder eine sklerosierende Hashimoto-Thyreoiditis simulieren. Sie ist mit einer hohen Rate von Lymphknoten- und Lungenmetastasen assoziiert. Es ist bislang jedoch noch nicht geklärt, ob die diffus-sklerosierende Variante (wie auch die diffus-follikuläre Variante) per se einen eigenständigen prognostischen Wert besitzt. Es ist möglich, daß die klinische Aggressivität dieser Tumoren mit andere Faktoren wie der erheblichen Größe der Tumormasse bei diesen Neoplasien assoziiert ist [48].

Die *Tall-cell-Variante* stellt eine weitere Subform des papillären Karzinoms mit vermutlich ungünstiger Prognose dar. Johnson et al. [68] beschrieben den Tall-cell-Aspekt bei 4% ihrer papillären Karzinome und beobachteten für derartige Neoplasien eine höhere Rate an Fällen mit extrathyroidaler Ausbreitung und eine höhere Mortalität. Ähnliche Ergebnisse wurden unlängst von Ain [2] in einer Serie von 25 Patienten mit papillären Karzinomen

des Tall-cell-Typs mitgeteilt. Da diese Variante üblicherweise ältere Patienten betrifft und die Tumoren vornehmlich groß sind und das Halsweichgewebe invadieren, erscheint der eigenständige prognostische Wert dieser Tumorform diskutabel [68, 98, 127, 132]. Bedeutsam ist jedoch die korrekte Unterscheidung der Tall-cell-Variante des papillären Karzinoms und des sog. Columnar-cell-Karzinoms. Letzteres stellt einen hochaggressiven, mehrheitlich letal verlaufenden Typ des Schilddrüsenkarzinoms dar [41, 96, 131]. Unserer Meinung nach sollte das Columnar-cell-Karzinom besser als Spielart des schlecht differenzierten Karzinoms als des papillären Karzinoms eingeordnet werden [49, 128, 131]. Eine gekapselte, sich biologisch blande verhaltende Form des Columnar-cell-Karzinoms ist unlängst beschrieben worden [42]. Mitgeteilt wurden ferner Schilddrüsenkarzinome mit Merkmalen sowohl der Tall-cell-Variante wie des Columnar-cell-Karzinoms [6].

Lymphknotenmetastasen

Die Rate von Lymphknotenmetastasen bei papillären Karzinomen rangiert in verschiedenen Serien zwischen 37% und 65% [2–5, 13, 24, 25, 28, 50, 56, 57, 81, 89–91, 111, 116, 117, 119, 120, 136, 137], während sie beim follikulären Karzinom weniger als 10% beträgt [2, 78, 103]. Lymphknotenmetastasen sind besonders häufig bei papillären Karzinomen junger Patienten [28]. Trotz diverser geringfügiger Unterschiede in der Bewertung stimmen die meisten Untersucher darin überein, daß Lymphknotenmetastasen beim papillären Karzinom nicht mit einem aggressiveren biologischen Verhalten assoziiert sind und die Langzeitprognose nicht negativ beeinflussen [2–5, 13, 24, 25, 28, 50, 56, 57, 81, 89–91, 111, 116, 117, 119, 120, 136, 137].

Fernmetastasen

Hämatogene Metastasen werden häufiger bei follikulären als bei papillären Karzinomen angetroffen [78, 103]. Fernmetastasen wurden beim papillären Karzinom von verschiedenen Autoren in 2% bis 24% der Fälle beschrieben [15, 29, 59, 77, 112, 138]. Bei der Suche nach Faktoren, die beim papillären Karzinom eine Prädisposition für die

Entwicklung von Lungenmetastasen darstellen, stößt man auf die beiden Merkmale Alter und Tumortyp. Lungenmetastasen findet man sowohl bei sehr jungen (52% der Patienten unter 20 Jahre [77]) wie bei besonders alten Patienten (34% der Patienten über 60 Jahre [71]). Lungenmetastasen sind ferner häufiger bei papillären Karzinomen mit follikulärem Wachstumsmuster und mit diffusem Organbefall. Die hohe Metastasenrate junger Patienten könnte in Beziehung stehen zu bei jüngeren Menschen höheren IGF-1-Werten [83]. Die Lunge ist – mit $\frac{2}{3}$ aller Fälle von Fernmetastasen beim papillären Karzinom – das häufigste Ziel hämatogener Absiedlungen, gefolgt von Knochen und Gehirn (und vielen anderen, gelegentlich ebenfalls befallenen Organen). Das Vorliegen von Fernmetastasen wird beim Schilddrüsenkarzinom als starker und unabhängiger Prognosefaktor angesehen. Obwohl sie eine potentielle Lebensbedrohung darstellen, können Fernmetastasen des papillären und follikulären Karzinoms wegen ihrer häufig erhaltenen Fähigkeit zur Radiojodaufnahme durch ^{131}Jod -Therapie geheilt werden [48, 139].

In Tabelle 1 sind die bislang umfangreichsten Studien zu möglichen klinisch-morphologischen Prognosefaktoren des Schilddrüsenkarzinoms zusammengefaßt. Neben dem klassischen TNM-System der UICC [134] wurden mehrere weitere prognostische Bewertungssysteme vorgeschlagen, um für Therapieerwägungen „Niedrig-“ und „Hochrisikopatienten“ mit Schilddrüsenkarzinom zu identifizieren [3, 24, 25, 56, 57]. In diesem Zusammenhang ist zu betonen, daß diese Bewertungssysteme eine höhere Aussagekraft für epidemiologische Studien als für die Therapiewahl im Einzelfall besitzen. Von allen beschriebenen Parametern werden üblicherweise das Alter (Age), das Vorliegen von Fernmetastasen (distant Metastases), die Ausdehnung (Extent) und die Größe (Size) der Tumoren als wichtigste Prognosefaktoren des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms angesehen. Diese Faktoren bilden das von Cady und Rossi vorgeschlagene AMES-System [25].

Tabelle 1

Zusammenfassung von Berichten über prognostische Faktoren bei Schilddrüsenkarzinomen

Studie	n	Tumortypen ^a	Kommentar
Franssila 1975 [50]	227	PC, FC, AC, MC	Prognosefaktoren nach EORTC
Byar et al. 1979 [24]	507	PC, FC, AC, MC	
Tscholl-Ducommun und Hedinger 1982 [136]	169	PC	
Carcangiu et al. 1985 [28]	241	PC	
Tubiana et al. 1985 [137]	546	PC, FC	
McConahey et al. 1986 [81]	859	PC	
Mazzaferri 1987 [89]	693	PC	AMES ^b -Prognosesystem
Simpson et al. 1987 [119]	1578	PC, FC	
Cady et al. 1988 [25]	831	PC, FC	AGES ^c -Prognosesystem
Hay 1990 [56]	1500	PC	
Jensen et al. 1990 [62]	5287	PC, FC, AC, MC	
Schindler et al. 1990 [111]	119	PC und FC	
Shah et al. 1992 [117]	931	PC und FC	SAG ^d -Prognosesystem
Akslen 1993 [3]	173	PC	
Hay et al. 1993 [57]	1779	PC	MACIS ^e -Prognosesystem
Balan et al. 1993 [13]	249	PC, FC	

^a PC, papilläre; FC, folliculäre; MC, medulläre; AC, anaplastische Karzinome

^b „age, distant metastases, extent of primary tumour, size“

^c „age, pathologic grade of cancer, extent of primary tumour, size“

^d „size, age, histologic grade“

^e „distant metastases, age, completeness of surgery, invasion of extrathyroidal tissues, size“

Biologische Faktoren

Unter dieser deskriptiven Überschrift werden nachfolgend verschiedene Parameter angesprochen, deren Einfluß auf die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms bislang noch nicht abschließend etabliert ist bzw. derzeit ermittelt wird. Hinsichtlich weiterer Details zu einigen dieser Punkte wie zu zytogenetischen und molekulargenetischen Charakteristika der Schilddrüsenkarzinome sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten von Farid et al. [45], Wynford-Thomas [145, 146] und Soares et al. [126] verwiesen.

Ploidie und Proliferation

Es ist mittlerweile generell akzeptiert, daß der nukleäre DNA-Gehalt keine diagnostische Bedeutung für die Schilddrüsenpathologie besitzt [66, 67]. Auch der prognostische Wert von DNA-Messungen ist nicht unumstritten. Es besteht jedoch – unabhängig vom histologischen Tumortyp – ein eindeutiger Trend zu ungünstigerer Prognose bei Patienten mit aneuploiden Schilddrüsenkarzinomen [12, 64, 66, 67, 148]. Dies veranlaßte Pasiëka et al. [100] zu

dem Vorschlag, den Faktor D (für DNA-Gehalt) dem AMES-Prognosesystem (s. oben) hinzuzufügen (mit dem daraus resultierenden Akronym DAMES). Hoch differenzierte Schilddrüsenkarzinome wachsen generell sehr langsam. Dies gilt besonders für papilläre Karzinome, die unabhängig von der Art des gewählten Untersuchungsverfahrens (MIB1, PCNA, S-Phasenanteil, ³H) niedrige Proliferationsraten zeigen [60, 66, 67, 71, 110, 125, 149].

Onkogene, Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktorrezeptoren

Nur sehr wenige Untersuchungen vergleichen metastasierte und nicht-metastasierte papilläre Karzinome hinsichtlich der Expression/Mutation von Wachstumsfaktoren, deren Rezeptoren und Onkogenen. Dasselbe trifft zu für den Vergleich von Primärtumoren und dazugehörigen Metastasen.

Das *ret-Onkogen* (ret/PTC) spielt eine besondere und – im Sinne von Organ- und Tumorspezifität – einzigartige Rolle in der Karzinogenese papillärer Neoplasien der Schilddrüse. Obgleich Rearrangements des *ret* nur mit dem

Phänotyp papillärer Schilddrüsenkarzinome (dabei nicht mit einer bestimmten Variante des papillären Karzinoms) assoziiert sind, kommen sie jedoch nur bei etwa 30% der papillären Schilddrüsenkarzinome vor [48, 126]. Wenig ist zur prognostischen Bedeutung der *ret*-Aktivierung bei papillären Karzinomen bekannt. Jhiang et al. [63] beschrieben Fernmetastasen bei 2 von 4 Fällen mit *ret*-Rearrangement und vermuteten eine nichtzufällige Beziehung zwischen beiden Merkmalen. Im Gegensatz dazu fanden Mayr et al. [88] in einer größeren Serien mit Verlaufsbeobachtung über 4 Jahre keine Fernmetastasen bei Tumoren mit *ret*/PTC. Diesen Autoren zufolge lassen *ret*-Aktivierungen nicht auf ein erhöhtes Metastasierungsrisiko schließen, weshalb *ret*/PTC offenbar keine prognostische Bedeutung für das papilläre Schilddrüsenkarzinom besitzt [88]. Im eigenen Material (Soares et al., unveröffentlichte Ergebnisse) unterschieden sich papilläre Karzinome mit *ret*-Rearrangement nicht signifikant von den übrigen Fällen hinsichtlich der Proliferationsrate (MIB1) und der Expression von *bcl-2*, *Met/HGFR* und *Vimentin*. Histologische Charakteristika wie Tumortyp und -größe, Lymphknotenstatus und Angioinvasivität waren in beiden Gruppen ähnlich. Als einziger signifikanter Unterschied fand sich ein niedrigeres Durchschnittsalter von Patienten mit Tumoren, die *ret*/PTC aufwiesen. Derselbe Befund wurde auch von Bongarzone et al. [18, 19] mitgeteilt.

Das *trk-Onkogen* stellt einen weiteren Tyrosinkinase-Rezeptor dar, der offenbar nur bei papillären Karzinomen rearrangiert wird. Die Häufigkeit von *trk*-Rearrangements beim papillären Karzinomen variiert nach verschiedenen Studien zwischen 5% und 25% [18, 19, 143]. Unseres Wissens konnte keine sichere Beziehung zwischen *trk*-Aktivierung und der Prognose beim papillären Karzinom nachgewiesen werden.

Bei Follikelzelltumoren der Schilddrüse wurden Mutationen aller 3 Typen der *ras-Onkogenfamilie* beschrieben; diese treten jedoch seltener bei papillären als bei folliculären Karzinomen auf [70, 75, 84, 97, 126, 145]. In einer Studie zum papillären Karzinom fand sich eine offenkundige Assoziation zwischen *N-ras*-Mutationen und dem Vor-

liegen von Fernmetastasen [55]. Auch die Expression des p21-ras-Proteins ist als Indikator eines ungünstigen Erkrankungsverlaufs bei Patienten mit papillärem Karzinom beschrieben worden [14].

Die zytoplasmatische Expression von *EGFR* und die putative autokrine Schleife zwischen EGF/EGFR und/oder dem TGF- α -/EGFR-System scheint an den Anfangsschritten der Karzinogenese papillärer Schilddrüsenneoplasien beteiligt zu sein [1, 74, 76]. EGFR und seine Liganden wurden sowohl in primären papillären Karzinomen wie auch in den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen [1, 7, 74]. Akslen et al. [7] fanden, daß eine vermehrte zytoplasmatische Expression von EGFR signifikant mit organ-kapselüberschreitendem Tumorstadium assoziiert ist und einen unabhängigen Indikator für die Ausbildung von Tumorrezidiven darstellt. Eine signifikante Assoziation zwischen EGF-Überexpression und dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen wurde jedoch nicht beschrieben.

Die Rezeptor-artige Tyrosinkinase *c-erb B2* steht in enger Beziehung zu EGFR. Eine (hohe) Expression dieses Proteins wurde in papillären Karzinomen und Lymphknotenmetastasen beschrieben [1]. Aasland et al. [1] fanden darüber hinaus eine Korrelation zwischen zytoplasmatischer Positivität für *c-erb B2* und den beiden Patientenmerkmalen niedriges Lebensalter und Fehlen von Lymphknotenmetastasen. Im eigenen Material [124] konnte eine zytoplasmatische *c-erb B2*-Expression in allen Formen von Schilddrüsenparenchymveränderungen wie auch in Normalgewebe nachgewiesen werden. Dies deutet eher auf eine physiologische als auf eine Metastasierungs-assoziierte Rolle von *c-erb B2* hin.

Ein anderer Tyrosinkinase-rezeptor, *Met/HGFR*, ist bei 70% aller papillären Karzinome nachgewiesen worden [37]. Die *Met/HGFR*-Überexpression ist mit Karzinomen mit schlechter Prognose in Verbindung gebracht worden [37]. Im Gegensatz dazu fanden Belfiore et al. [16] bei niedriger oder fehlender Expression von *Met/HGFR* ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung hämatogener Metastasen (Gefäßeinbrüche und Fernmetastasen). Im eigenen Material ließ sich eine *Met/HGFR*-Überexpres-

sion bei der Mehrzahl von 30 papillären Karzinomen – ohne erkennbare Assoziation mit dem Vorliegen oder Fehlen von Metastasen – nachweisen [Soares et al., unveröffentlichte Ergebnisse].

Apoptosegene

Die wenigen mitgeteilten Untersuchungen zur Expression von *bcl-2* und anderen *bcl-2*-verwandten Proteinen bei Schilddrüsentumoren stimmen im Ergebnis dahingehend überein, daß gut differenzierte (papilläre und follikuläre) Karzinome eine starke Expression von *bcl-2* und *mcl-1* aufweisen, während bei schlecht differenzierten und anaplastischen Karzinomen das Bild von *bax* und *bcl-x* dominiert wird [21, 85]. Eigentümlicherweise scheint bei differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen ein wechselseitiger Ausschluß von *bcl-2*- und *p53*-Expression (s. unten) vorzuliegen [101]. In unserer Serie papillärer Karzinome konnten wir eine Assoziation zwischen niedriger oder fehlender Expression des *bcl-2*-Proteins und klinisch-pathologischen Indikatoren einer ungünstigen Prognose (wie großes Tumorstadium, Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen) nachweisen, während sich keine signifikante Beziehung zur Überlebensrate fand (Fonseca et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

Tumorsuppressorgene, Metastasierungs-assoziierte Gene und Adhäsionsmoleküle

Mutationen und/oder Immunreaktivität für *p53* sind wiederholt in einigen schlecht und bei der Mehrzahl entsprechend getesteter undifferenzierter Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen worden [62, 123]. Im eigenen Material wie dem der meisten anderer Untersucher zeigen papilläre Karzinome keine *p53*-Mutationen [36, 43, 123]. Der Nachweis einer *p53*-Expression in auf dem Boden papillärer Karzinome entstandenen undifferenzierten Karzinomen [61, 87] suggeriert in Verbindung mit dessen Fehlen in differenzierten Tumorformen, daß *p53*-Veränderungen ein spätes Ergebnis bei der Progression von Schilddrüsenkarzinomen darstellen.

Für die zunächst als Metastasierung-Suppressor-Gen vorgestellte Nu-

kleosiddiphosphatkinase *nm-23* zeigte sich in einigen Tumorsystemen eine negative Korrelation zwischen dem Expressionsniveau und dem metastatischen Potential [86, 118]. Später konnte gezeigt werden, daß die 2 Isoformen des Gens H1 und H2 unterschiedliche Rollen im Metastasierungsprozeß spielen [10, 11]. Diese Tatsache begründet zumindest teilweise die Diskrepanzen hinsichtlich der bei Schilddrüsentumoren publizierten Befunde [10, 11, 17, 44, 150]. Einige Autoren beschrieben eine Reduktion der *nm-23H1*-Expression in Metastasen [10, 11], während andere keine Korrelation zwischen *nm-23* und dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen fanden [44]. Schließlich wurde auch eine positive Assoziation zwischen *nm-23* Expression und Proliferation mitgeteilt [150].

Die *CD44-Familie* von Zelloberflächenproteoglykanen und -glykoproteinen ist in verschiedenen Tumormodellen mit Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsionsprozessen und auch mit Vorgängen der Migration und Metastasierung in Verbindung gebracht worden. Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen wurden in Normalgewebe nicht zu beobachtende aberrante Muster alternativen *CD44* mRNA-Spleißens beschrieben [40]. Kürzlich hat dieselbe Gruppe nachgewiesen, daß Strumen und Adenome eine ähnliche Heraufregulierung derselben *CD44*-Isoform aufwiesen, womit eine Beziehung zwischen dem eigentümlichen Metastasierungsvermögen papillärer Karzinome und dieser *CD44*-Isoform ausgeschlossen werden konnte [39].

Dem Adhäsionsmolekül *E-Cadherin* ist die Rolle eines Tumorsuppressors zugeschrieben worden. In der Schilddrüse ist die Expression von *E-Cadherin* in Beziehung zur Tumordifferenzierung gesetzt worden [20]. Braband et al. [20] zeigten eine niedrige oder fehlende *E-Cadherin*-Expression bei Karzinomen mit Lymphknotenmetastasen oder rezidivierendem Verlauf. Scheumann et al. [109] konnten eine erhöhte Rate von Fernmetastasen bei Tumoren mit weniger als 30% *E-Cadherin*-immunreaktiven Zellen nachweisen. Nach unseren Befunden stellen irreversible Veränderungen des *E-Cadherin*-Gens bei Schilddrüsentumoren eine Seltenheit dar [122]. Ferner fanden wir keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich

der E-Cadherin-Expression papillärer Karzinome mit bzw. ohne Metastasen, wengleich tendenziell eine schwächere Expression in der letztgenannten Gruppe vorlag [122].

Carbohydratantigene

Das Expressionsmuster einfacher Muzinantigene (T, Tn und sialyl-Tn) und Blutgruppenantigene (Lewis Typ 1 und 2) in normalem Schilddrüsengewebe und benignen und malignen Schilddrüsentumoren ist in verschiedenen Serien dargestellt worden [22, 46, 141, 142]. Wie bei andern Tumoren [54] existieren auch für die Schilddrüse diagnostisch nutzbare gravierende Unterschiede zwischen Normalgewebe und benignen Läsionen (Struma und Adenome) einerseits und Karzinomen andererseits. Diese Unterschiede sind bei papillären Karzinomen besonders beeindruckend [46]. Die prognostische Bedeutung der Immunreaktivität mit *Leu-M1* (CD 15) Antikörpern, welche das im Lewis x-Pentasaccharid enthaltene 3-Fukosyl-N-Azetyllaktosamin erkennen, wurde von Schröder et al. [115] geprüft. Die Autoren fanden eine erhöhte Letalität für Patienten mit papillären Karzinomen, die eine starke *Leu-M1*-Immunreaktivität aufwiesen, und schrieben der *Leu-M1*-Immunhistologie daher prognostische Bedeutung zu. Prognostische Aussagemöglichkeiten anderer Karbohydratantigene sind unseres Wissens für Schilddrüsentumoren bislang nicht geprüft worden. Unsere eigenen Ergebnisse auf diesem Gebiet erlauben wegen der noch zu kurzen Beobachtungsperiode keine definitiven Rückschlüsse [46].

Epitheliales Membranantigen (EMA)

Dieses muzintypische Glykoprotein (*MUC-1*) ist auf einer Vielzahl normaler und neoplastischer Epithelien vorhanden. EMA wurde unter papillären Karzinomen hauptsächlich für Tumoren mit Fernmetastasen beschrieben [34, 149]. Sofern diese Ergebnisse in größeren Serien Bestätigung fänden, wäre die EMA-Immunhistologie geeignet, daß Risiko einer hämatogenen Aussaat und eines tödlichen Verlaufs beim papillären Karzinom vorherzusagen. Im eigenen Material zeigte die *MUC-1*-Immunreaktivität jedoch keine prognostische

Bedeutung; vielmehr fand sich ein ähnliches Muster bei klinisch aggressiven und bei sich biologisch blande verhaltenden papillären Karzinomen (Rossi et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

Zytoskelettfilamente

Zytoskelettfilamente sind in Schilddrüsenkarzinomen von zahlreichen Gruppen untersucht worden. Dabei ist teilweise ihre differentialdiagnostische Bedeutung für die Unterscheidung follikulärer Karzinome von der follikulären Variante des papillären Karzinoms betont worden [38, 47]. Anders als für Plattenepithel- und Transitionalzellkarzinome [107, 108] existieren nach unserer Kenntnis aber keine Studien an Schilddrüsenkarzinomen über Beziehungen zwischen Zytokeratinprofil und dem Prozeß der neoplastischen Progression und Metastasierung. Im eigenen Material beobachten wir tendenziell eine häufigere und stärkere Expression der Plattenepitheltypischen Zytokeratine #5 oder #6 bei lokal invasiven Karzinomen und solchen mit Fernmetastasen; wegen der in dieser Serie eingeschlossenen hohen Zahl klinisch aggressiver Tumoren (und zu wenigen gewöhnlichen papillären Karzinomen) konnten aber keine definitiven Rückschlüsse gezogen werden (Fonseca et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

Neben Zytokeratinen können Follikelzellen der Schilddrüse auch Vimentin exprimieren. Von Yamamoto et al. [147] wurde eine Assoziation zwischen schwacher und fokaler Vimentin-Immunreaktivität und dem Vorliegen von Fernmetastasen im Gegensatz zu einer stärkeren Vimentin-Positivität bei Fällen ohne Metastasen beschrieben.

Extrazelluläre Matrix und proteolytische Enzyme

Papilläre Karzinome zeigen üblicherweise eine eigenartige Stromareaktion in Form einer ausgeprägten hyalinen, teilweise auch zellreichen Fibrose, gelegentlich mit dem Aspekt einer nodulären Fasziitis [31, 78, 103, 104]. Dieses Phänomen tritt bei follikulären Karzinomen nicht auf [78, 103, 104]. Nach Carcangiu et al. [28] sind mit der stromalen Fibrose keine signifikanten

prognostischen Einflüsse verbunden. Interessanterweise stellt ein besonders kompaktes fibröses Stroma das morphologische Charakteristikum sowohl des klinisch harmlosen okkulten sklerosierenden Mikrokarzinoms wie des aggressiven und potentiell letal verlaufenden [27, 121] diffus-sklerosierenden Karzinoms und somit von 2 Typen des papillären Karzinoms mit absolut differentem biologischen Verhalten dar. Das Verhalten des papillären Karzinoms mit noduläre-Fasziitis-artigem Stroma scheint nicht von dem der üblichen Form papillärer Karzinome abzuweichen [31].

Das tumorumgebende Stroma, für seine Degradation verantwortliche proteolytische Enzyme und Enzyminhibitoren spielen eine wichtige Rolle im Prozeß der Tumorprogression und Metastasierung (Übersicht [82]). Mit diesem Aspekt haben sich auch bei Schilddrüsenkarzinomen mehrere Publikationen befaßt [26, 52, 65, 73, 92–94, 99]. Im Gegensatz zur Mehrzahl anderer Tumorsysteme scheint die Destruktion epithelialer Basalmembranen für den Invasionsprozeß von Schilddrüsenkarzinomen kein herausragend wichtiges Phänomen darzustellen. Vielmehr ist der Erhalt einer immunhistologisch mit Typ-IV-Kollagen- oder Lamininantikörpern [93, 94] und/oder elektronenmikroskopisch [52, 65] nachweisbaren, gut erkennbaren Basalmembran sogar eine Gesetzmäßigkeit bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Papilläre Karzinome zeigen dabei häufig verdoppelte Basalmembranen [52, 65]. einen Verlust von Basalmembranmaterial weisen lediglich die hochaggressiven schlecht differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinome auf [52, 65, 93, 94]. Auch im eigenen Material boten papilläre und follikuläre Karzinome wie auch deren Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen den Befund klar erkennbarer Basalmembranen (Fonseca et al., unveröffentlichte Ergebnisse). Ob dieses Phänomen, wie von Miettinen et al. [94] angenommen, in Beziehung zum indolenten klinischen Verhalten der meisten gut differenzierten Schilddrüsenkarzinome steht, stellt eine bislang nicht beantwortete Frage dar.

Campo et al. [26] beschrieben im Gegensatz zur normalen Schilddrüse eine hohe Expression der Metallopro-

teinase-2 (MMP-2) Typ IV-Kollagenase bei Schilddrüsenkarzinomen und ihren Metastasen. Die aggressiveren Formen des Schilddrüsenkarzinoms wie die Tall-cell-Variante des papillären Karzinoms und das grob invasive follikuläre Karzinom zeigten eine starke Expression der Typ-IV-Kollagenase [26]. Die von Packman et al. [99] erhobenen Befunde belegen, daß die hohe Expression des Enzyms möglicherweise mit einer erhöhten Enzymaktivität einhergeht, da sie hohe Werte der Typ-IV-Kollagenase-Aktivität auch in Zelllinien hochinvasiver Schilddrüsenkarzinome nachweisen konnten.

Sporadische Berichte zum Vorkommen zahlreicher anderer proteolytischer Enzyme und deren Inhibitoren sind publiziert worden. Der Einfluß derartiger Enzyme wie Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) [99] und Kathepsin D [92] oder von Enzyminhibitoren wie alpha-1-Antitrypsin [102] auf den metastatischen Prozeß bedarf noch weiterer Klärung.

Lymphozytäre Infiltration

Papilläre Karzinome zeigen gelegentlich eine besonders massive lymphozytäre Stromainfiltration. Der kürzlich beschriebene Warthin-artige Schilddrüsentumor (papilläres oxyphiles Karzinom mit lymphozytärem Stroma) [9] wird charakterisiert durch ein dichtes lymphozytäres Infiltrat im Stiel der Papillen und scheint hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs nicht vom gewöhnlichen Typ des papillären Karzinoms zu differieren. Neben Lymphozyten schließt das Stromainfiltrat papillärer Karzinome Plasmazellen, Histiocyten und dendritische/Langerhans-Zellen ein. Das Vorliegen dichter Langerhans-Zellinfiltrate ist – auch bei lokal fortgeschrittenen Fällen – mit einem günstigen Verlauf papillärer Karzinome assoziiert worden, während Fehlen oder lediglich spärlicher Nachweis derartiger Infiltrate mit schlechter Prognose verbunden war [114].

Soweit ein günstiger prognostischer Effekt lymphozytärer Stromainfiltrate beschrieben wurde, ist dies mit dem Dogma der immunologischen Tumorsurveillance begründet worden, nach dem das bei papillären Karzinomen zu beobachtende mononukleäre Infiltrat vornehmlich aus zytotoxischen

T-Zellen (und „natural killer cells“) bestehen müßte, welche aktiv an der Suppression des Tumorwachstums beteiligt wären. Im Gegensatz zu dem, was bei Zutreffen dieser Theorie zu erwarten wäre, zeigen derartige papilläre Karzinome aber eine auffällige Tendenz zur Ausbildung regionärer Lymphknotenmetastasen. Eine alternative Erklärung ist unlängst von der Gruppe um Williams formuliert worden [135]. Diese Autoren fanden, daß die zahlreiche papilläre Schilddrüsenkarzinom infiltrierenden Lymphozyten große Mengen IGF-1 produzieren, während die Tumorzellen entsprechender Karzinome Rezeptoren für IGF-1 überexprimieren [135]. Es scheint danach, als ob diese Karzinome für ihr Überleben und ihr Wachstum der Anwesenheit von Lymphozyten bedürften. Diese Hypothese liefert auch eine plausible Erklärung für das Phänomen, daß derartige papilläre Karzinome trotz ihres langsamen Wachstums die Fähigkeit zur regionären Metastasierung besitzen. Das klassische Konzept der lymphogenen Metastasierung wird durch diese Erklärung des Phänomens hochmetastatischer, jedoch biologisch blander papillärer Karzinome in Frage gestellt. Danach invadieren die Tumorzellen die Lymphgefäße und wachsen innerhalb der Lymphknoten nicht deshalb, weil sie ein intrinsisch höheres Malignitätspotential besitzen als die im Primärtumor zurückbleibenden Tumorzellen, sondern weil sie dort hinsichtlich des Vorkommens von Wachstumsfaktoren ein ihnen geeigneteres Milieu antreffen. Diese faszinierende Theorie liefert eine überzeugende Antwort auch auf das bislang nicht gelöste Rätsel der Schilddrüsenonkologie, weshalb Lymphknotenmetastasen die Prognose von Patienten mit papillärem Karzinom nicht negativ beeinflussen.

Literatur

- Aasland R, Lillehaug J, Male R, Josendal O, Varhaug J, Kleppe K (1988) **Expression of oncogenes in thyroid tumors: co-expression of c-erb B2/neu and c-erb B.** Br J Cancer 57:358–363
- Ain K (1995) **Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment and therapy.** Endocrinol Metab Clin North Am 24:711–760
- Akslen L (1993) **Prognostic importance of histologic grade in papillary thyroid carcinoma.** Cancer 72:2680–2685
- Akslen L, Myking A (1992) **Differentiated thyroid carcinomas: the relevance of various pathological features for tumour classification and prediction of tumour progress.** Virchows Archiv [A] 421:17–23
- Akslen L, Myking A, Salvesen H, Varhaug J (1993) **Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma.** Eur J Cancer 29A:44–51
- Akslen L, Varhaug J (1990) **Thyroid carcinoma with mixed tall-cell and columnar-cell features.** Am J Clin Pathol 94:442–445
- Akslen L, Varhaug J (1995) **Oncoproteins and tumor progression in papillary thyroid carcinoma.** Cancer 76:1643–1654
- Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F (1991) **Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. A study of 17 cases.** Hum Pathol 22:1195–1205
- Apel R, Asa S, LiVolsi V (1995) **Papillary Hürthle cell carcinoma with lymphocytic stroma. „Warthin-like tumour“ of the thyroid.** Am J Surg Pathol 19:810–814
- Arai T, Watanabe M, Onodera M, Yamashita T, Masunaga A, Itoyama S, Itoh K, Sugawara I (1993) **Reduced nm23-H1 messenger RNA expression in metastatic lymph nodes from patients with papillary carcinoma of the thyroid.** Am J Pathol 142:1938–1944
- Arai T, Yamashita T, Urano T, Masugana A, Itoyama S, Itoh K, Shiku H, Sugawara I (1995) **Prefential reduction of nm23-H1 gene product in metastatic tissues from papillary and follicular carcinomas of the thyroid.** Mod Pathol 8:252–256
- Bäckdahl M, Cohn K, Auer G, Forsslund G, Granberg P-O, Lundell G, Löwhagen T, Willems J-S, Zetterberg A (1985) **Comparison of nuclear DNA content in primary and metastatic papillary thyroid carcinoma.** Cancer Res 45:2890–2894
- Balan K, Raouf A, Critchley M (1993) **Outcome of 249 patients attending a nuclear medicine department with well differentiated thyroid cancer; a 23 year review.** Br J Radiol 67:283–291
- Basolo F, Pinchera A, Fugazzola L, Fontanini G, Elisei R, Romei C, Pacini F (1994) **Expression of p21 ras protein as a prognostic factor in papillary thyroid cancer.** Eur J Cancer 30A:171–174
- Beierwaltes W, Nishiyama R, Thompson N, Copp J, Kubo A (1982) **Survival time and „cure“ in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy.** J Nucl Med 23:561–568
- Belfiore A, Constantino A, Gangemi P, Santonocito G, Mineo R, Fiumara A, Vigneri R (1996) **Low/absent MET/HGFR expression in papillary thyroid carcinomas: a prognostic factor for distant metastases.** J Endocrinol Invest 19 [Suppl]:57
- Bertheau P, La Rosa A, Steeg P, Merino M (1994) **Nm23 protein in neoplastic and nonneoplastic thyroid tissues.** Am J Pathol 145:26–32
- Bongarzone I, Fugazzola L, Vigneri P, Mariani L, Mondellini P, Pacini F, Basolo F, Pinchera A, Pilotti S, Pierotti M (1996) **Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogene RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma.** J Clin Endocrinol Metab 5:2006–2009

19. Bongarzone I, Pierotti M, Monzini N, Mondellini P, Manenti G, Donghi R, Pilotti S, Grieco M, Santoro M, Fusco A, Vecchio G, Della Porta G (1989) **High frequency of activation of tyrosine kinase oncogenes in human papillary thyroid carcinoma.** *Oncogene* 4:1457–1462
20. Braband G, Hoang-Vu C, Cetin Y, Dralle H, Scheumann G, Molne J, Hansson G, Ericson LE, Nilsson M (1993) **E-cadherin: a differentiation marker in thyroid malignancies.** *Cancer Res* 53:4987–4993
21. Branet F, Brousset P, Krajeewski S, Schlaifer D, Selves J, Reed J, Caron P (1996) **Expression of the cell death-inducing gene *bax* in carcinomas developed from the follicular cells of the thyroid gland.** *J Clin Endocrinol Metab* 7:2726–2730
22. Bryne M, Dabelsteen E, Nesland J (1994) **Type 2 chain glycosylation in thyroid carcinomas.** *Glycosyl Dis* 1:119–125
23. Bur M, Shiraki W, Masood S (1993) **Estrogen and progesterone receptor detection in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues.** *Mod Pathol* 6:469–472
24. Byar D, Green S, Dor P, Williams E, Colon J, van Gilse H, Mayer M, Sylvester R, van Glabbeke M (1979) **A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the EORTC thyroid cancer cooperative group.** *Eur J Cancer* 15:1033–1041
25. Cady B, Rossi R (1988) **An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma.** *Surgery* 104:947–953
26. Campo E, Merino M, Liotta L, Neumann R, Stetler-Stevenson W (1992) **Distribution of the 72-Kd type IV collagenase in non neoplastic and neoplastic thyroid tissue.** *Hum Pathol* 23: 1395–1401
27. Carcangiu M, Bianchi S (1989) **Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 15 cases.** *Am J Surg Pathol* 13:1041–1049
28. Carcangiu M, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J (1985) **Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy.** *Cancer* 55:805–828
29. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Gierelli M, Busnardo B (1993) **Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables.** *J Nucl Med* 34:1626–1631
30. Chan J (1990) **Papillary carcinoma of the thyroid. Classical and variants.** *Histol Histopathol* 5:241–257
31. Chan J, Carcangiu M, Rosai J (1991) **Papillary carcinoma of the thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. Report of three cases.** *Am J Clin Pathol* 95:309–314
32. Civantos F, Nadjji M, Albores-Saavedra J, Morales A (1984) **Clear cell variant of thyroid carcinoma.** *Am J Surg Pathol* 8:187–192
33. Correa P, Chen V (1995) **Endocrine gland cancer.** *Cancer* 75:338–352
34. Damiani S, Fratamico F, Lapertosa G, Dina R, Eusebi V (1991) **Alcian blue and epithelial membrane antigen are useful markers in differentiating benign from malignant papillae in thyroid lesions.** *Virchows Archiv [A]* 419:131–135
35. Diaz N, Mazoujian G, Wick M (1991) **Estrogen-receptor-protein in thyroid neoplasms. An immunohistochemical analysis of papillary carcinoma, follicular carcinoma, and follicular adenoma.** *Arch Pathol Lab Med* 115:1203–1207
36. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Mernyei M, Mori M, Oyama T, Machinami R (1993) **Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma.** *Am J Surg Pathol* 17:75–381
37. Di Renzo M, Olivero M, Ferro S, Prat M, Bongarzone I, Pilotti S, Belfiore A, Constantino A, Vigneri R, Pierotti M, Comoglio P (1992) **Overexpression of the c-MET/HGF receptor gene in human thyroid carcinomas.** *Oncogene* 7:2549–2553
38. Dockhorn-Dworniczak B, Franke W, Schröder S, Czernobilsky B, Gould V, Böcker W (1987) **Patterns of expression of cytoskeletal proteins in human thyroid gland and thyroid carcinomas.** *Differentiation* 35:53–71
39. Ermak G, Jennings T, Boguniewicz A, Figge J (1996) **Novel CD 44 messenger RNA isoforms in human thyroid and breast tissues feature unusual sequence rearrangements.** *Clin Cancer Res* 2:1251–1254
40. Ermak G, Jennings T, Robinson L, Ross J, Figge J (1996) **Restricted patterns of CD 44 variant exon expression in human papillary thyroid carcinoma.** *Cancer Res* 56:1037–1042
41. Evans H (1986) **Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma.** *Am J Clin Pathol* 85:77–80
42. Evans H (1996) **Encapsulated columnar-cell neoplasms of the thyroid. A report of four cases suggesting a favorable prognosis.** *Am J Surg Pathol* 20:1205–1211
43. Fajin J, Matsuo K, Karmakar A, Chen D, Tang S, Koeffler H (1993) **High prevalence of mutation of p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas.** *J Clin Invest* 91:179–184
44. Farley D, Eberhardt N, Grant C, Schaid D, van Heerden J, Hay I, Khosla S (1993) **Expression of a potential metastasis suppressor gene (*nm23*) in thyroid neoplasms.** *World J Surg* 17:615–521
45. Farid N, Shi Y, Zou M (1994) **Molecular basis of thyroid cancer.** *Endocrine Rev* 15:202–232
46. Fonseca E, Castanhas S, Sobrinho-Simões M (1996) **Expression of simple mucin type antigens and Lewis type 1 and type 2 chain antigens in the thyroid gland. An immunohistochemical study of normal thyroid tissues, benign lesions and malignant tumors.** *Endocr pathol* 7:291–301
47. Fonseca E, Nesland J, Höie J, Sobrinho-Simões M (1997) **Pattern of expression of intermediate cytokeratin filaments in the thyroid gland: an immunohistochemical study of simple and stratified epithelial type cytokeratins.** *Virchows Arch* (in press)
48. Fonseca E, Soares P, Sobrinho-Simões M (1997) **The metastatic pattern of thyroid tumours. A review with emphasis on the peculiarities of papillary carcinoma.** *Pathol Update* (in press)
49. Fonseca E, Sobrinho-Simões M (1995) **Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid.** *Pathol Res Pract* 191:318–331
50. Franssila K (1975) **Prognosis in thyroid carcinoma.** *Cancer* 36:1138–1146
51. Franssila K, Ackerman L, Brown C, Hedinger C (1985) **Follicular carcinoma.** *Semin Diagn Pathol* 2:101–122
52. Gould V, Johannessen J, Sobrinho-Simões M (1981) **The thyroid gland.** In: Johannessen J (ed) *Electron microscopy in human medicine*, vol 10. McGraw-Hill, New York Toronto London; pp 27–107
53. Grebe S, Hay I (1996) **Follicular thyroid cancer.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:761–801
54. Hakomori S (1989) **Aberrant glycosylation in tumors and tumor-associated carbohydrate antigens.** *Adv Cancer Res* 52:257–331
55. Hara H, Fulton N, Yashiro T, Ito K, DeGroot L, Kaplan E (1994) **N-ras mutation: an independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma.** *Surgery* 116:1010–1016
56. Hay I (1990) **Papillary thyroid carcinoma.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:545–576
57. Hay I, Bergstralh E, Goellner J (1993) **Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma. Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989.** *Surgery* 114:1050–1058
58. Hedinger C, Williams E, Sobin L (1988) **Histological typing of thyroid tumours, 2nd ed. WHO International Histological Classification of Tumours.** Springer, Berlin Heidelberg New York
59. Höie J, Stenwig A, Kullmann G, Lindegaard M (1988) **Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients.** *Cancer* 61:1–6
60. Hrafnelsson J, Stal O, Enestrom S, Jonasson J, Bjornsson J, Olafsdottir K, Nordenskjöld B (1988) **Cellular DNA pattern, S-phase frequency and survival in papillary thyroid cancer.** *Acta Oncol* 27:329–333
61. Ito T, Seyama T, Mizuno T, Tsuama N, Hayashi Y, Dohi K, Nakamura N, Akiyama M (1993) **Genetic alterations in thyroid tumour progression: association with p53 gene mutations.** *Jpn J Cancer Res* 84:526–531
62. Jensen M, Davis K, Derrick L (1990) **Thyroid cancer: a computer-assisted review of 5287 cases.** *Otolaryngol Head Neck Surg* 102:51–65
63. Jhiang S, Caruso D, Gilmore E, Ishizaka Y, Tahira T, Nagao M, Chiu I-M, Mazzaferri E (1992) **Detection of the PTC/ret/TPC oncogene in human thyroid cancers.** *Oncogene* 7:1331–1337
64. Joensuu H, Klemi P, Earola E, Tuominen J (1986) **Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid cancer.** *Cancer* 58:2462–2467
65. Johannessen J, Sobrinho-Simões M (1983) **Well differentiated thyroid carcinomas. Problems in diagnosis and understanding.** *Pathol Ann* 18:255–285
66. Johannessen J, Sobrinho-Simões M, Lindmo T, Tangen K (1982) **The diagnostic value of flow cytometric CNA measurements in selected disorders of the human thyroid.** *Am J Clin Pathol* 77:20–25
67. Johannessen J, Sobrinho-Simões M, Tangen K, Lindmo T (1981) **A flow cytometric desoxyribonucleic acid analysis of papillary thyroid carcinoma.** *Lab Invest* 45:336–341

68. Johnson T, Lloyd R, Thompson N, Beierwaltes W, Sisson J (1988) **Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma.** *Am J Surg Pathol* 12:22–27
69. Jorda M, Gonzalez-Campora R, Mora J, Herrero-Zapatero A, Otañal C, Galera H (1993) **Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid.** *Arch Pathol Lab Med* 117:631–635
70. Karga H, Lee J, Vickery A Jr, Thor A, Gaz R, Jameson J (1991) **Ras oncogene mutations in benign and malignant thyroid neoplasms.** *J Clin Endocrinol Metab* 73:832–836
71. Katoh R, Bray C, Suzuki K, Komiyama A, Hemmi A, Kawaoi A, Oyama T, Sugai T, Sasou S (1995) **Growth activity in hyperplastic and neoplastic human thyroid determined by an immunohistochemical staining procedure using monoclonal antibody MIB-1.** *Hum Pathol* 26:139–146
72. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A (1992) **Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients.** *Cancer* 70:1585–1590
73. Kendall C, Sanderson P, Cope J, Talbot I (1985) **Follicular thyroid tumours: a study of laminin and type 4 collagen in basement membrane and endothelium.** *J Clin Pathol* 38:1100–1105
74. Lemoine N, Hughes C, Gullick W, Brown C, Wynford-Thomas D (1991) **Abnormalities of the EGF receptor system in human thyroid neoplasia.** *Int J Cancer* 49:558–561
75. Lemoine N, Mayall E, Wyllie F, Williams e, Goyns M, Sringer B, Wynford-Thomas D (1989) **High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis.** *Oncogene* 4:159–164
76. Lemoine N, Wyllie F, Lillehaug J, Staddon S, Hughes C, Aasland R, Shaw J, Varhaug J, Brown C, Gullick W, Wynford-Thomas D (1990) **Absence of abnormalities of the c-erbB-1 and c-erbB-2 proto-oncogenes in human thyroid neoplasia.** *Eur J Cancer* 26:777–779
77. Limbert E (1990) **Factores prognósticos nos carcinomas diferenciados da tireoideia de origem filicular.** PhD Thesis (in portuguese)
78. LiVolsi V (1990) **Surgical pathology of the thyroid.** Saunders, Philadelphia
79. LiVolsi V (1992) **Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features.** *Am J Clin Pathol* 97:426–434
80. LiVolsi V (1995) **Unusual variants of papillary thyroid carcinoma.** *Adv Endocrinol Metab* 6:39–54
81. McConahey W, Hay I (1986) **Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome.** *Mayo Clin Proc* 61:978–996
82. MacDoughall J, Matrisian L (1995) **Contributions of tumor and stromal matrix metalloproteinases to tumor progression, invasion and metastases.** *Cancer Met Rev* 14:351–362
83. MacGillivray M (1995) **Disorders of growth and development.** In: Felig P, Baxter J, Frohman L (eds) *Endocrinology and metabolism*, 3rd ed. McGraw-Hill, New York, pp1619–1673
84. Manenti G, Pillotti S, Re F, Della-Porta G, Pierotti M (1994) **Selective activation of ras oncogenes in follicular and undifferentiated thyroid carcinomas.** *Eur J Cancer* 30A:987–993
85. Manetto V, Lorenzini R, Cordon-Cardo C, Krajewski S, Rosai J, Reed J, Eusebi V (1997) **Bcl 2 and Bax expression in thyroid tumors: an immunohistochemical and western blot analysis.** *Virchows Arch* (in press)
86. Masaki M, Konishi I, Koshiyama M, Mori T, Arai S, Tashiro H, Okamura H, Nomura H, Hiai H, Fukumoto M (1994) **Expression of metastasis-related nm23 H1 and nm23 H2 genes in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathology, EGFR, c-erb B2, and c-erb B3, and sex steroid receptor expression.** *Cancer Res* 54:1852–1830
87. Matias-Guiu X, Cuatrecasas M, Musulen E, Pratt J (1994) **p53 expression in anaplastic carcinoma arising from thyroid papillary carcinomas.** *J Clin Pathol* 47:337–339
88. Mayr B, Potter E, Goretzki P, Rüschoff J, Dietmaier W, Hoang-Vu C, Dralle H, Brabant G (1996) **Prognostic value of ret-proto-oncogene activation in papillary thyroid carcinoma.** *J Endocrinol Invest* 19 [Suppl]:57
89. Mazzaferri E (1987) **Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy.** *Semin Oncol* 14:315–332
90. Mazzaferri E, Jhiang S (1994) **Long-term impact of initial surgical and medical therapy of papillary and follicular thyroid cancer.** *Am J Med* 97:418–427
91. Mazzaferri E, Young R (1980) **Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients.** *Am J Med* 70:511–518
92. Métayé T, Millet C, Kraimps J-L, Aubouin B, Barbier J, Bégon F (1993) **Estrogen receptors and cathepsin D in human thyroid tissue.** *Cancer* 72:1991–1996
93. Miettinen M, Franssila K, Lehto V-P, Paasivuo R, Virtanen I (1984) **Expression of intermediate filament proteins in thyroid gland and thyroid tumors.** *Lab Invest* 50:262–270
94. Miettinen M, Virtanen I (1984) **Expression of laminin in thyroid gland and thyroid tumors: an immunohistochemical study.** *Int J Cancer* 34:27–30
95. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Noguchi M, Matsubara F, Watanabe K (1992) **Carcinoma of the thyroid at a young age – a review of 23 patients.** *Histopathology* 20:63–66
96. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, Nakamura S, Hashimoto T (1994) **Columnar cell carcinoma of the thyroid gland: a case report and review of the literature.** *Hum Pathol* 25:1098–1101
97. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, Nakamura S, Hashimoto T (1995) **Differential (Ha-, K- and N-) ras p21 expression in benign and malignant human thyroid tumors: an immunohistochemical study.** *Anticancer Res* 15:755–759
98. Ostrowski M, Merino M (1996) **Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. A reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid.** *Am J Surg Pathol* 20:964–974
99. Packman K, Demeure M, Doffek K, Wilson S (1995) **Increased plasminogen activator and type IV collagenase activity in invasive follicular thyroid carcinoma cells.** *Surgery* 118:1011–1017
100. Pasiaka J, Zedenius J, Auer G, Grimelius L, Höög A, Lundell G, Wallin G, Bäckdahl M (1992) **Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer.** *Surgery* 112:1154–1160
101. Pillotti S, Collini P, Del Bo R, Cattoreti G, Pierotti M, Rilke F (1994) **A novel panel of antibodies that segregates immunocytochemically poorly differentiated carcinoma from undifferentiated carcinoma of the thyroid gland.** *Am J Surg Pathol* 18:1054–1064
102. Poblete M, Nualart F, del Pozo M, Perez J, Figueroa C (1996) **Alpha 1-antitrypsin expression in human thyroid papillary carcinoma.** *Am J Surg Pathol* 20:956–963
103. Rosai J (1995) **Thyroid gland.** In: Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed. Mosby, pp 493–567
104. Rosai J, Carcangiu M, DeLellis R (1992) **Tumors of the thyroid gland. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series.** Armed Forces Institute of Pathology, Washington
105. Rosai J, Saxen E, Woolner L (1985) **Undifferentiated and poorly differentiated carcinoma.** *Semin Diagn Pathol* 2:123–135
106. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H (1983) **Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas.** *Cancer* 52:1849–1855
107. Schaafsma H, Ramaekers F, vanMuijen G, Robben H, Lane E, Leigh I, Ooms E, Schalken J, Moorselaar R, Ruiter D (1991) **Cytokeratin expression pattern in metastatic transitional cell carcinomas of the urinary tract. An immunohistochemical study comparing local tumor and autologous metastases.** *Am J Pathol* 139:1389–1400
108. Schaafsma H, van der Velden L, Manni J, Peters H, Link M, Ruiter D, Ramaekers F (1993) **Increased expression of cytokeratins 8, 18 and vimentin in the invasion front a mucosal squamous cell carcinoma.** *J Pathol* 170:77–87
109. Scheumann G, Hoang-Vu C, Cetin Y, Gimm O, Behrends J, von Wasielewski R, Georgii A, Birchmeier W, von zur Mühlen A, Dralle H (1995) **Clinical significance of E-cadherin as a prognostic marker in thyroid carcinomas.** *J Clin Endocrinol Metab* 80:2168–2172
110. Shimizu T, Usuda N, Yamanda T, Sugeno A, Iida F (1993) **Proliferative activity of human thyroid tumors evaluated by proliferating cell nuclear antigen by proliferating cell nuclear antigen/cyclin immunohistochemical studies.** *Cancer* 71:2807–2812
111. Schindler A-M, van Melle G, Eვაquoz B, Scazziga B (1990) **Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid.** *Cancer* 68:324–330
112. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli J-P, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Parmenatier C (1986) **Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma.** *J Clin Endocrinol Metab* 63:960–967
113. Schröder S, Böcker W, Dralle H, Kortmann K-B, Stern C (1984) **The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of papillary thyroid carcinoma.** *Cancer* 54:90–93

114. Schröder S, Schwarz W, Löning T, Böcker W (1988) **Dendritic/Langerhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinomas. Immunocytochemical study of 106 thyroid neoplasms correlated to follow-up data.** *Am J Clin Pathol* 89:295–300
115. Schröder S, Schwarz W, Rehpenning W, Löning T, Böcker W (1987) **Prognostic significance of Leu-M1 immunostaining in papillary carcinomas of the thyroid gland.** *Virchows Arch [A]* 411:435–439
116. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong S-J, Turbat-Herrera E, Urist M, Maddox W (1992) **Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer.** *Am J Surg* 164:578–581
117. Shah J, Loree T, Dharker D, Strong E, Begg C, Vlamis V (1992) **Prognostic factors in differentiated carcinomas of the thyroid gland.** *Am J Surg* 164:658–661
118. Simpson J, O'Malley F, Dupont W, Page D (1994) **Heterogeneous expression of nm23 gene product in noninvasive breast carcinoma.** *Cancer* 73:2352–2358
119. Simpson W, McKinney S, Carruthers L, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T (1987) **Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients.** *Am J Med* 83:479–488
120. Smith S, Hay I, Goellner J, Ryan J, McConahey W (1988) **Mortality from papillary thyroid carcinoma. A case-control study of 56 lethal cases.** *Cancer* 62:1381–1388
121. Soares J, Limbert E, Sobrinho-Simões M (1989) **Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 10 cases.** *Pathol Res Pract* 185:200–206
122. Soares P, Bex G, Van Roy F, Sobrinho-Simões M (1997) **E-cadherin gene alterations are rare events in thyroid tumors.** *Int J Cancer* 70:32–38
123. Soares P, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simões M (1994) **Immunohistochemical detection of p53 in differentiated poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid.** *Histopathology* 24:205–210
124. Soares P, Sambade C, Sobrinho-Simões M (1994) **Expression of c-erb B2 in tumours and tumour-like lesions of the thyroid.** *Int J Cancer (letter to the editor)* 56:459–461
125. Soares P, Sobrinho-Simões M (1994) **Proliferative activity of human thyroid tumors evaluated by proliferating cell nuclear antigen/cyclin: immunohistochemical studies (letter).** *Cancer* 73:2879–2880
126. Soares P, Sobrinho-Simões M (1995) **Recent advances in cytometry, cytogenetics and molecular genetics of thyroid tumours and tumour-like lesions.** *Pathol Res Pract* 191:304–317
127. Sobrinho-Simões M (1995) **Tumours of the thyroid: a brief overview with emphasis on the most controversial issues.** *Curr Diagn Pathol* 2:15–22
128. Sobrinho-Simões M (1996) **Poorly differentiated carcinomas of the thyroid (editorial).** *Endocr Pathol* 7:99–102
129. Sobrinho-Simões M, Fonseca E (1994) **Recently described tumours of the thyroid.** In: Anthony P, MacSween R (eds) *Recent advances in histopathology*, vol 16. Churchill Livingstone Edinburgh, pp 213–229
130. Sobrinho-Simões M, Nesland J, Holm R, Sambade C, Johannessen J (1985) **Hürthle cell and mitochondrion-rich papillary carcinomas of the thyroid gland. An ultrastructural and immunocytochemical study.** *Ultrastruct Pathol* 8:131–142
131. Sobrinho-Simões M, Nesland J, Johannessen J (1988) **Columnar cell carcinoma: another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A case report.** *Am J Clin Pathol* 89:264–267
132. Sobrinho-Simões M, Sambade C, Nesland J, Johannessen J (1989) **Tall cell papillary carcinoma (letter to the editor).** *Am J Surg Pathol* 13:79–80
133. Sobrinho-Simões M, Soares J, Carneiro F, Limbert E (1990) **Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: report of eight cases of a distinct aggressive type of thyroid tumor.** *Surg Pathol* 3:189–203
134. Spiessl B, Beahrs O, Hermanek P, Hutter R, Schiebe O, Sobin L, Wagner G (1992) **Manual for staging of cancer: American Joint Committee on Cancer.** Lippincott, Philadelphia
135. Takahashi M, Thomas G, Williams E (1995) **Evidence for mutual interdependence of epithelium and stromal lymphoid cells in a subset of papillary carcinomas.** *Br J Cancer* 72:813–817
136. Tscholl-Ducommun J, Heding C (1982) **Papillary thyroid carcinomas. Morphology and prognosis.** *Virchows Archiv [A]* 396:19–39
137. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Tavagli J-P, Parmentier C (1985) **Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma.** *Cancer* 55:794–804
138. Vassilopoulou-Sellin R, Klein M, Smith T, Samaan N, Frankenthaler R, Goepfert H, Cangir A, Haynie T (1993) **Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer.** *Cancer* 71:1348–1352
139. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz P, Haynie T (1996) **Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy.** *Cancer* 78:493–501
140. Vickery A, Carcangiu M, Johannessen J, Sobrinho-Simões M (1985) **Papillary carcinoma.** *Semin Diagn Pathol* 2:90–100
141. Vierbuchen M, Schröder S, Larena A, Uhlenbruck G, Fischer R (1994) **Native and sialic acid masked Lewis a antigen reactivity in medullary thyroid carcinoma. Distinct tumour-associated and prognostic relevant antigens.** *Virchows Archiv* 424:205–211
142. Vierbuchen M, Schröder S, Uhlenbruck G, Ortmann M, Fischer R (1989) **CA 50 and CA 19-9 expression in normal, hyperplastic and neoplastic thyroid tissue.** *Lab Invest* 60:726–732
143. Wajjwalku W, Nakamura S, Hasegawa Y, Miyazaki K, Satoh Y, Funahashi H, Matsuyama M, Takahashi M (1992) **Low frequency of rearrangements of the ret and TRK proto-oncogenes in Japanese thyroid papillary carcinomas.** *Jpn J Cancer Res* 83:671–675
144. Wright P, Lemoine N, Mayall E, Wyllie F, Hughes D, Williams E, Wynford-Thomas D (1989) **Papillary and follicular thyroid carcinomas show a different pattern or ras oncogene mutation.** *Br J Cancer* 60:576–577
145. Wynford-Thomas D (1991) **Oncogenes and anti-oncogenes; the molecular basis of tumour behaviour.** *J Pathol* 165:187–201
146. Wynford-Thomas D (1993) **Molecular basis of epithelial tumorigenesis: the thyroid model.** *Crit Rev Oncogen* 4:1–23
147. Yamamoto Y, Izumi K, Otsuka H (1992) **An immunohistochemical study of epithelial membrane antigen, cytokeratin and vimentin in papillary thyroid carcinoma. Recognition of lethal and favorable prognostic types.** *Cancer* 70:2326–2333
148. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Tsuji K, Yamaoka N, Sakamoto A (1993) **DNA ploidy and stromal bone formation as prognostic indicators of thyroid papillary carcinoma in aged patients: a retrospective study.** *Acta Pathol Jpn* 43:22–27
149. Yoshida A, Kamma H, Asaga T, Masuzawa C, Kawahara S, Mimura T, Ito K (1992) **Proliferative activity in thyroid tumors.** *Cancer* 69:2548–2552
150. Zou M, Shi Y, Al-Sedairy S, Farid N (1993) **High levels of Nm23 gene expression in advanced stage of thyroid carcinomas.** *Br J Cancer* 63:385–388